

Aus dem Pharmakologischen Institut  
der Martin-Luther-Universität Halle/S.  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Pohle

---

**Vergleichende Untersuchungen  
über die analgetische Wirkungsstärke  
von Adrenalin und einigen seiner Derivate  
bei subcutaner und intracerebraler Applikation**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von  
Helmut Remling  
aus Breslau

Giessen 1969



Aus dem Pharmakologischen Institut  
der Martin-Luther-Universität Halle/S.  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Pohle

---

**Vergleichende Untersuchungen  
über die analgetische Wirkungsstärke  
von Adrenalin und einigen seiner Derivate  
bei subcutaner und intracerebraler Applikation**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von  
Helmut Remling  
aus Breslau

Giessen 1969

Dekan : Prof. Dr. med. H. Rettig

Referent : Prof. Dr. med. E. Habermann

Korreferent: Prof. Dr. med. H. J. Dengler



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Einleitung.....                                                                                                                                                                                      | 1  |
| II. Material und Methodik.....                                                                                                                                                                          | 3  |
| 1. Tiermaterial.....                                                                                                                                                                                    | 3  |
| 2. Auswahl der Sympathicomimetica.....                                                                                                                                                                  | 3  |
| 3. Applikation.....                                                                                                                                                                                     | 4  |
| 4. Algesiometrie.....                                                                                                                                                                                   | 5  |
| 5. Berechnung.....                                                                                                                                                                                      | 6  |
| III. Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen<br>mit Sympathicomimetica und Morphin bei intra-<br>cerebraler Applikation und deren Gegenüber-<br>stellung mit denen bei subcutaner Verabreichung... | 7  |
| 1. Analgetische Dosis-Wirkungs-Kurven.....                                                                                                                                                              | 7  |
| 2. Kombination mit "Lorfan".....                                                                                                                                                                        | 9  |
| 3. Wirkungsstärke und Wirkungsgeschwindigkeit.....                                                                                                                                                      | 12 |
| 4. ED <sub>50</sub> .....                                                                                                                                                                               | 16 |
| IV. Besprechung.....                                                                                                                                                                                    | 21 |
| V. Zusammenfassung.....                                                                                                                                                                                 | 24 |
| Literaturverzeichnis.....                                                                                                                                                                               | 25 |



## I. EINLEITUNG

Bei vergleichenden Versuchen fanden POHLE und MENTZ eine Reihe von Hinweisen darauf, daß den schmerzstillenden Eigenschaften des Morphins und des Adrenalins vermutlich der gleiche Wirkungsmechanismus zugrunde liegt und beide Alkaloide wohl über die gleichen analgetischen Receptorstellen wirken.

Bei Untersuchung einiger Adrenalinderivate stellte WEIMER fest, daß nur solche Amine morphinähnliche Wirkungen zu entfalten vermögen, die als Neurosympathicomimetica Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin im Körper zu mobilisieren vermögen. Während Morphin und Adrenalin in etwa äquimolaren Gaben sich analgetisch aktiv zeigten, waren bei den übrigen Aminen bedeutend höhere Dosen erforderlich.

Wenn nach den vorstehenden Ergebnissen die analgetische Wirksamkeit von Adrenalinderivaten einerseits an ihre Fähigkeit gebunden scheint, endogenes Adrenalin in Freiheit zu setzen, andererseits aber hinter der Wirkung exogenen Adrenalins doch erheblich zurückbleibt, so erhebt sich damit die Frage nach den Ursachen dieser Erscheinung. Sie findet in den bisherigen Versuchen keine Erklärung, vielmehr sind die WEIMER'schen Befunde in dieser Hinsicht recht vieldeutig. Sie lassen die Frage zunächst völlig offen, ob der Wirkungsunterschied gegenüber Adrenalin etwa darauf beruht, daß seine Derivate nur indirekt über die Freisetzung der Stammsubstanz zu wirken vermögen, oder ob er sich etwa daraus erklärt, daß sie die Blut-Liquor-Schranke noch schwerer passieren als Adrenalin. Ferner muß man auch damit rechnen, daß von den verglichenen Substanzen die einen vielleicht mehr an Rezeptoren des Gehirns, die anderen mehr an Rezeptoren des Rückenmarks angreifen. Schließlich besteht darüber hinaus noch die Möglichkeit, daß bei an sich gleicher direkter Wirkung Adrenalin und Morphin eine große, die übrigen Amine eine geringere Affinität zu ihren analgetischen Rezeptoren besitzen. Die Zahl der Deutungsmöglichkeiten ist somit recht groß.

In der Absicht, zur Lösung dieser Frage beizutragen, haben wir daher die von WEIMER nach s u b c u t a n e r Applikation geprüften 4 Amine Sympatol, Pervitin, Veritol und Ephedrin nochmals nach i n t r a c e r e b r a l e r Applikation mit Adrenalin bzw. Morphin verglichen. Dabei erwarteten wir, aus Abweichungen im Verhältnis der analgetischen Wirkungsstärke von Adrenalin und seinen Derivaten bei einerseits subcutaner, andererseits intracerebraler Verabreichung, einen Schluß auf die Ursachen ihres unterschiedlichen Verhaltens ziehen zu können.

## II. MATERIAL UND METHODIK

### 1. Tiermaterial

Als Versuchstiere dienten männliche weiße Inzuchtmäuse aus der Zucht des Pharmakologischen Institutes Halle/S.. Die Gewichte lagen zwischen 16 und 22 g. Hinsichtlich der Aufgabenstellung der Arbeit war diese Tierart sehr geeignet, da mit Mäusen im analgetischen Versuch mit der Erfahrung am Menschen gut übereinstimmende Werte erhalten werden (FRIEBEL).

### 2. Auswahl der Sympathicomimetica

Die für die Untersuchungen in Frage kommenden Sympathicomimetica weisen in ihrem Wirkungsmechanismus kein einheitliches Bild auf. Ein Teil der Substanzen wirkt i n d i r e k t durch Freisetzung von Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin und wurden von FLECKENSTEIN und STÖCKLE als "Neurosympathicomimetica" bezeichnet. Im Gegensatz dazu sind die Effekte einiger, vor allem endogen vorkommender Amine wie Adrenalin, Nor-Adrenalin und Dopamin, d i r e k t e r Natur. Bei einer dritten Gruppe handelt es sich um Intermediärstoffe, die sowohl Eigenschaften der Neurosympathicomimetica als auch solche der direkt wirkenden Substanzen besitzen.

Unter Berücksichtigung dieses unterschiedlichen Wirkungsmechanismus wählten wir bei unseren Versuchen Präparate aus allen drei Gruppen aus und untersuchten P e r v i t i n , V e r i t o l , E p h e d r i n und S y m p a t o l. Dabei müssen Pervitin und Veritol zu den Neurosympathicomimetica und Ephedrin zu den Intermediärstoffen gerechnet werden. Sympatol gehört wirkungsmäßig in die Gruppe der direkt angreifenden Sympathicomimetica.

### 3. Applikation

Die untersuchten Substanzen wurden intracerebral injiziert. Als Injektionsstelle wählten wir einen Punkt 2 mm rechts oder links von der Schädelmittellinie in Höhe des vorderen Ohransatzes. Diese Punkte entsprechen topographisch den Seitenventrikeln. Bei diesem Vorgehen verteilen sich die applizierten Stoffe vornehmlich im Vorderhirn (HALEY und McCORMICK; SCHMIDT und MATTHIES). Das Injektionsvolumen betrug 0,02 ml. Kontrolltiere erhielten gleiche Mengen physiologischer Kochsalzlösung.

Die Injektion wurde mit Hilfe einer Apparatur durchgeführt, welche von VANEČEK; KREBS; SCHEER und BIELECKE entwickelt worden ist und welche Flüssigkeitsmengen mit einer Genauigkeit von 0,0001 ml zu spritzen erlaubt. Die Apparatur besteht aus einem Stativ, an dessen Boden sich eine durchsichtige Kunststoffhaube befindet, die der Form des Mäuseschädels angepaßt ist. Die Injektionsstellen sind durch Löcher in der Haube markiert, durch welche die Kanüle in den Schädel gestochen wird. Über eine mit dem Spritzenstempel in Verbindung stehende Mikrometerschraube wird die gewünschte Menge - bei unseren Untersuchungen 0,02 ml - injiziert (Abb.1).

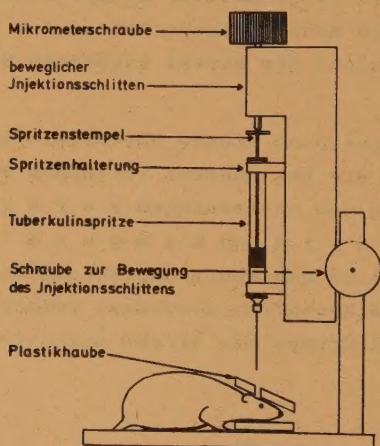


Abb.1: Apparat zur intracerebralen Injektion bei Mäusen

#### 4. Algesiometrie

Voraussetzung für eine zuverlässige Algesiometrie sind ein meßbarer und reproduzierbarer Reiz sowie die Möglichkeit der Ermittlung der Reizschwelle. Aus den Ergebnissen sollen Dosis-Wirkungs-Kurven aufgestellt werden können, die mit der klinischen Erfahrung übereinstimmen (GOETZL und Mitarb.; MILLER).

Wir wählten zur Schmerzprüfung daher die elektrische Reizung des Mäuseschwanzes in Anlehnung an Versuchsanordnungen von LUCKNER und MAGUN; GREWAL sowie NIELSEN. Dabei ist die Möglichkeit gegeben, Reizstärke, -dauer und -frequenz unabhängig von einander zu variieren und in festgelegten Einheiten zu messen. Weiterhin erlaubt diese Methode eine wiederholte Reizung, ohne dabei die Gleichförmigkeit der Antwort zu beeinflussen oder Gewebeschäden an den Reizstellen zu setzen.

Die Reizapparatur besteht aus einem Impulsgenerator, der Rechteckstromstöße von 30 msec Dauer mit einem Intervall von 60 msec liefert. Über ein Schaltwerk mit Unterbrecher wurden jeweils 5 Impulse im Abstand von 5 sec an den Mäuseschwanz geleitet und in einem nebengeschalteten Elektrokardioskop sichtbar gemacht. Ein Einschleichen des Reizes konnte durch die Form der Stromstöße, ein Ermüden der schmerzleitenden Nervenfasern durch den genügend großen Reizabstand verhindert werden.

Zwei Elektroden, die 2 cm von einander entfernt waren, hielten den gereinigten Schwanz der Maus, die sich in einem zylindrischen Glaskäfig befand. Da die Schwanzspitze weniger empfindlich als die Schwanzwurzel ist, wurde eine Elektrode nahe der letzteren angebracht. Ein Elektrolyt-Gelee aus Tylose und NaCl verbesserte die Leitfähigkeit. In Vorversuchen vergewisserten wir uns, ob die Tiere bei wiederholter Prüfung gleichmäßig reagierten, wobei ungeeignete Testobjekte vom Hauptversuch ausgeschlossen wurden. Als Reizantwort wurde reizsynchrones Quiet-schen der Tiere gewertet, das wegen Einbeziehung cerebraler Zentren zur Prüfung zentralanalgetischer Substanzen besonders geeignet ist (NIELSEN). Die entsprechende elektrische Spannung wur-

de in Volt registriert.

Die Reizschwelle wurde vor jedem Versuch am Einzeltier gemessen und betrug im Mittel  $4,1 \pm 0,2$  Volt mit einer Schwankungsbreite von 2 bis 5 Volt bei den verschiedenen Tieren. Da diese oft anfänglich erregt waren, wurden sie vor dem Hauptversuch an die Reizung gewöhnt. Danach waren die Schmerzschwellen sowohl im Tagesablauf als auch bei wiederholter Reizung konstant. Nach Verabreichung der von uns untersuchten Pharmaka wurden sie zwei Stunden lang in Abständen von 10 Minuten gemessen. Eine Schwellenzunahme von 2 und mehr Volt wurde als "positive analgetische Reaktion" gewertet. Zur Bestimmung der Effektivdosen genügte der Nachweis bestehender Analgesie, während bei der Beobachtung der zeitlichen Schwankungen des analgetischen Zustandes auch die jeweiligen Reizgrößen registriert werden mußten.

## 5. Berechnung

Eine Untersuchungsserie zur Bestimmung der Effektivdosis umfaßte 50, zur Ermittlung des zeitlichen Verlaufes der Analgesie 20 Tiere.

Die mittleren tödlichen Dosen ( $LD_{50}$ ), die Effektivdosen ( $ED_{50}$ ) sowie die Dosis-Wirkungs-Kurven wurden nach der Methode von LITCHFIELD und WILCOXON ermittelt. Die Prüfung von einander abweichenden Beobachtungen auf Signifikanz erfolgte nach dem t-Test und dem Zeichentest (WEBER; van der WAERDEN und NIEVERGELT).

### III. E R G E B N I S S E

Als wichtige Beurteilungsgrundlage bei den folgenden vergleichenden analgetischen Untersuchungen mit Morphin, Adrenalin und den vier Adrenalinderivaten Pervitin, Veritol, Ephedrin und Sympatol könnte ein analoger Wirkungsmechanismus der Substanzen und damit ein Angriff an gleichen Rezeptoren anzusehen sein. Für diese Deutungsmöglichkeit sprechen die nach subcutaner Applikation erhobenen Befunde von POHLE und MENTZ sowie WEIMER. Weitere Hinweise dafür ergaben sich bereits aus Arbeiten von SCHUELER und Mitarb.; LEIMDORFER; JANSSEN; PFEIFFER und Mitarb.; LEUTNER und SCHAUMANN. Diese Autoren deckten Ähnlichkeiten in der chemischen Struktur der erwähnten Verbindungen auf. Wir haben uns weiter um den experimentellen Nachweis bemüht, daß Morphin und die zu untersuchenden Amine auch bei Applikation ins Gehirn vermutlich an gleichen analgetischen Rezeptorstellen wirksam werden.

#### 1. Analgetische Dosis-Wirkungs-Kurven

In einer ersten Versuchsreihe wurden Morphin und die drei als analgetisch wirksam gefundenen Sympathicomimetica Pervitin, Veritol und Ephedrin zunächst dem Parallelitätstest nach LITCHFIELD und WILCOXON unterworfen. Zu diesem Zweck wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelt. Auf Grund ihrer annähernd gleichen Anstiegsfunktion ergab sich für Pervitin, Veritol und Ephedrin nach intracerebraler Verabreichung eine Parallelität der Geraden. Sympatol erwies sich wie schon nach subcutaner auch nach intracerebraler Applikation als analgetisch unwirksam.

Bei einem weiteren Vergleich mit der analgetischen Dosis-Wirkungs-Kurve von Morphin nach intracerebraler Injektion ergab sich ebenfalls ein paralleler Verlauf (Abb.2).

Darüber hinaus wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven jeder der vier Substanzen bei subcutaner und intracerebraler Gabe gegenübergestellt und verglichen. Auch hier zeigte sich wiederum Parallelität (Abb.3).

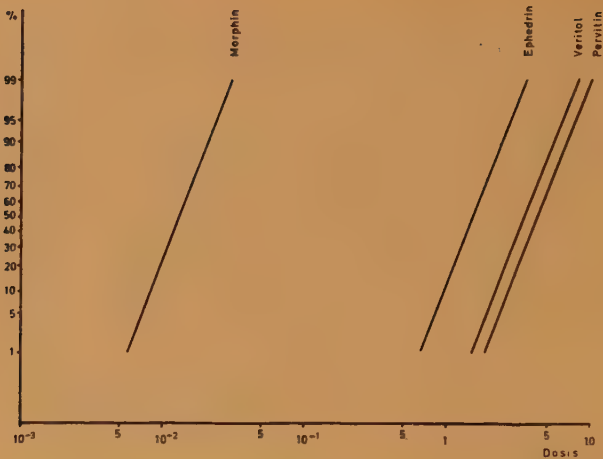


Abb. 2: Analgetische Dosis-Wirkungs-Kurven nach intracerebraler Injektion von Pervitin, Veritol, Ephedrin und Morphin.  
Ordinate: % der analgetisch reagierenden Mäuse  
Abszisse: Dosis in mg/kg

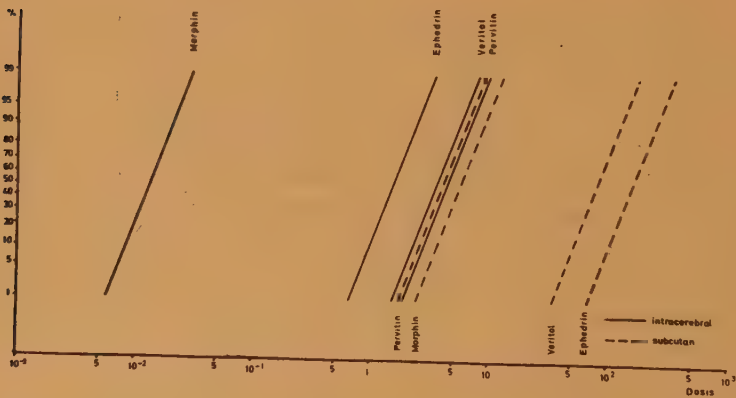


Abb. 3: Analgetische Dosis-Wirkungs-Kurven nach subcutaner und intracerebraler Injektion von Pervitin, Veritol, Ephedrin und Morphin.  
Ordinate: % der analgetisch reagierenden Mäuse  
Abszisse: Dosis in mg/kg

Für Adrenalin war wegen seiner hohen toxischen Eigenschaften bei Verabreichung ins Gehirn die Aufstellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve und die sichere Ermittlung ihrer Anstiegsfunktion mit Schwierigkeiten verbunden. Aus dem ähnlichen Verlauf seiner Dosis-Wirkungs-Kurve mit der des Morphins bei subcutaner Verabreichung möchten wir aber auf ähnliche Verhältnisse schließen.

Diese Untersuchungen lassen es als möglich erscheinen, daß die drei Adrenalinderivate Pervitin, Veritol und Ephedrin sowohl bei subcutaner als auch bei intracerebraler Applikation vermutlich an gleichen Receptorstellen angreifen wie Morphin und Adrenalin.

## 2. Kombination mit "Lorfan"

Um dieses Ergebnis noch weiter abzusichern, haben wir Morphin und die drei intracerebral analgetisch wirksamen Adrenalinderivate mit "Lorfan" kombiniert. Bei diesem Präparat handelt es sich um -3-Hydroxy-N-allyl-morphinan, welches sich von dem synthetischen Analgeticum -3-Hydroxy-N-methyl-morphinan ableitet. Es ist ein spezifisches Antidot gegen fast alle Wirkungen von Morphin, auch gegen seine analgetischen Eigenschaften. Die Aufhebung der Schmerzunterdrückung kommt dadurch zustande, daß Morphin kompetitiv gehemmt wird.

Erhalten Mäuse 60 Minuten nach intracerebraler Injektion von  $1\text{ }\mu\text{g}$  Morphin - auf dem Höhepunkt der Analgesie -  $1\text{ }\mu\text{g}$  Lorfan intracerebral, wird innerhalb von 10 Minuten die stark gehobene Schmerzschwelle auf ihren Ausgangswert heruntergedrückt und steigt bis zum Versuchsende nicht mehr wesentlich an (Abb. 4).

Interessant ist weiter, daß der spezifische Morphinantagonist Lorfan nun auch einen Einfluß auf die nach intracerebraler Applikation von Sympathicomimetica hervorgerufene Analgesie hat. So lassen  $0,5\text{ mg/kg}$  Lorfan, die gleichzeitig mit  $10\text{ mg/kg}$  Pervitin bzw.  $7,5\text{ mg/kg}$  Veritol intracerebral gegeben werden, keinen signifikanten analgetischen Effekt der sonst wirksamen Amine aufkommen (Abb. 5 und 6).

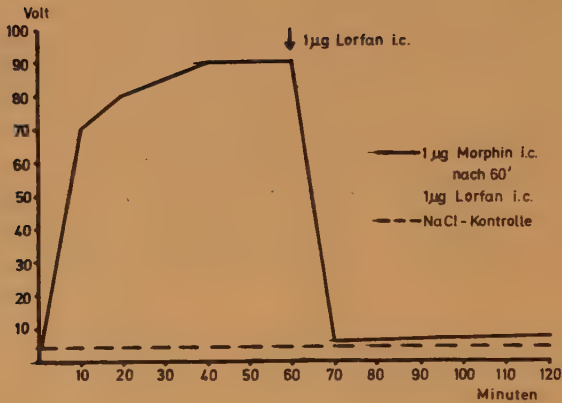


Abb.4: Aufhebung der Morphin-Analgesie durch Lofan;intracerebrale Applikation.

Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt

Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

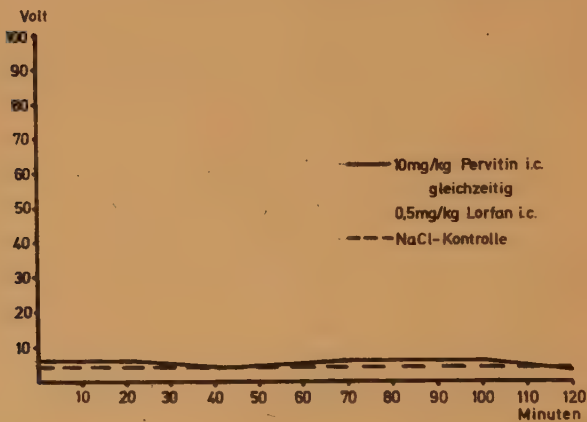


Abb.5: Verhütung der Pervitin-Analgesie durch Lofan;intracerebrale Applikation.

Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt

Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

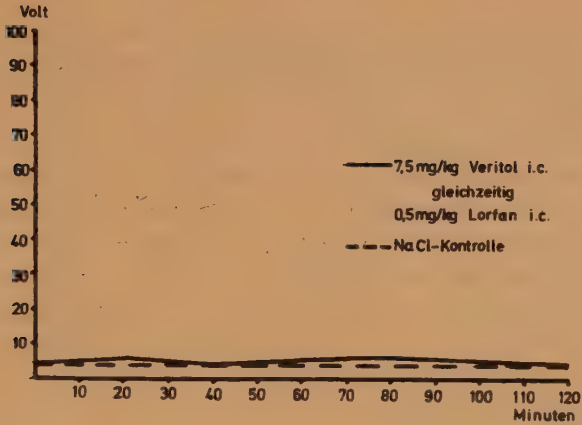


Abb.6: Verhütung der Veritol-Analgesie durch Lofan;intracerebrale Applikation.

Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt

Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

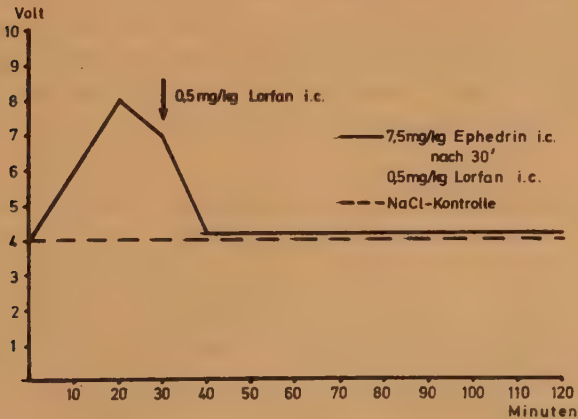


Abb.7: Aufhebung der Ephedrin-Analgesie durch Lofan;intracerebrale Applikation.

Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt

Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

Die gleiche Dosis von Lorfan bringt 30 Minuten nach intracerebraler Applikation von 7,5 mg/kg Ephedrin die gehobene Schmerzschwelle in kurzer Zeit auf den Ausgangswert zurück (Abb.7).

Diese Ergebnisse unterstützen die Aussage des Parallelitätstestes und lassen sich mit der Annahme erklären, daß Morphin und Sympathicomimetica auch bei intracerebraler Applikation gleiche analgetische Rezeptoren besetzen und dort durch Lorfan kompetitiv gehemmt werden. WEIMER erhob ähnliche Befunde bei subcutaner Verabreichung der gleichen Substanzen. Das ergibt zusätzlich einen Hinweis darauf, daß die untersuchten Verbindungen unabhängig von der Art der Applikation an gleichen analgetischen Rezeptoren wirksam werden.

### 3. Wirkungsstärke und Wirkungsgeschwindigkeit

Weitere Aufschlüsse über die analgetischen Eigenschaften der genannten Stoffe erhielten wir aus vergleichenden Untersuchungen über ihre Wirkungsstärke und Wirkungsgeschwindigkeit. Zu diesem Zweck wurde der zeitliche Verlauf der Analgesie mit Morphin und den als wirksam gefundenen Sympathicomimetica über die Dauer von 2 Stunden beobachtet. Nach dieser Zeit traten mit Ausnahme von Morphin in keinem Falle mehr analgetische Effekte auf.

10 mg/kg Pervitin zeigten zwischen der 10. und 40. Minute einen positiv analgetischen Effekt mit einem Maximum von 51 Volt in der 10. Minute. Eine zeitweilig auftretende erregende Wirkung stand mit der Analgesie in keinem Zusammenhang (Abb.8).

Mit 7,5 mg/kg Veritol erreichten wir einen deutlichen analgetischen Effekt von der 10. bis 30. Minute nach der Injektion mit einem Gipfel von 58 Volt zu Beginn der Analgesie (Abb.9).

Nach 7,5 mg/kg Ephedrin wurde eine von der 10. bis 70. Minute reichende signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle erzielt. Zwei Maxima von 8 und 9 Volt befanden sich hier zur Zeit der 20. und 60. Minute (Abb.10).

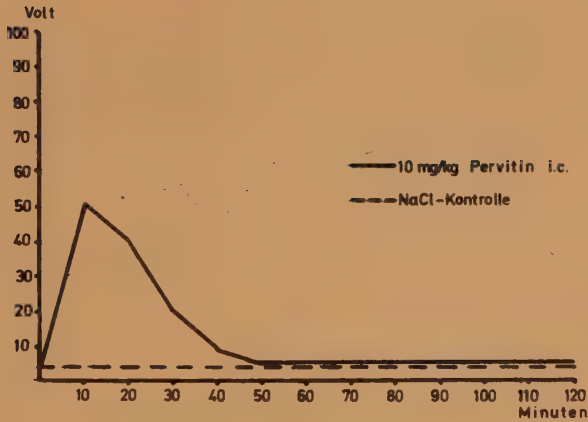


Abb.8: Pervitin-Analgesie nach intracerebraler Applikation.  
Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt  
Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

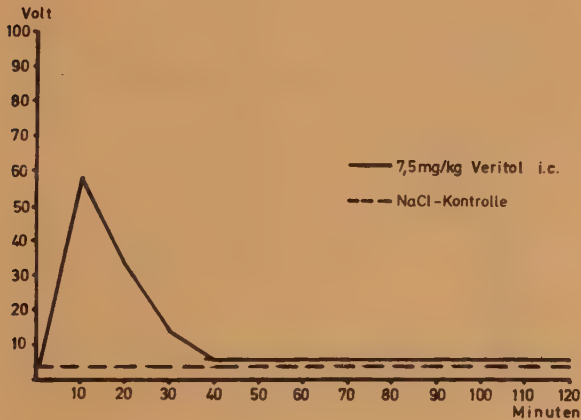


Abb.9: Veritol-Analgesie nach intracerebraler Applikation.  
Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt  
Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

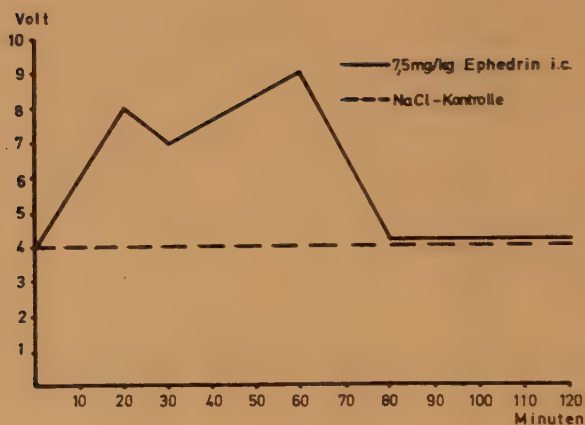


Abb.10: Ephedrin-Analgesie nach intracerebraler Applikation.  
Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt  
Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

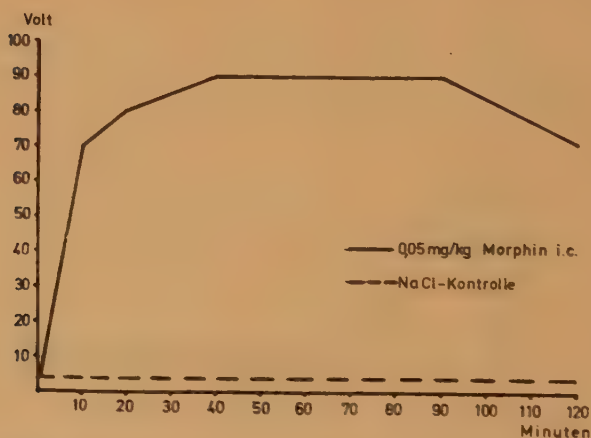


Abb.11: Morphin-Analgesie nach intracerebraler Applikation.  
Ordinate: Schmerzreizstärke in Volt  
Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten

Unter 0,05 mg/kg Morphin wurde der zeitliche Verlauf der Analgesie ebenfalls 2 Stunden lang beobachtet. Zwischen der 10. und 120. Minute zeigte sich dabei ein signifikanter analgetischer Effekt von sehr starker Intensität. Das Maximum der Wirkung lag zwischen der 40. und 90. Minute und konnte mit der angewandten Methodik bei den überhaupt nicht mehr auf Schmerzreize reagierenden Tieren nicht genauer bestimmt werden (Abb. 11).

Bei einem großen Teil der Tiere war das Straub-Phänomen - der senkrecht gehobene Schwanz - bereits 10 Minuten nach der Morphininjektion zu beobachten.

Die hohe Toxizität von intracerebral verabreichtem Adrenalin in erforderlicher Dosierung gestattete es nicht, einen entsprechenden Kurvenverlauf zu ermitteln.

Bei diesem direkten Einbringen der Sympathicomimetica ins Gehirn fällt auf, daß die applizierten Dosen schnell wirksam sind. Die Schmerzschwellenerhöhungen sind intensiv, klingen aber in kurzer Zeit ab. 10 mg/kg Pervitin bzw. 7,5 mg/kg Veritol beeinflussten die Schmerzempfindung bereits nach 10 Minuten; ihre Wirkung war nach der 40. bzw. 30. Minute abgeklungen. Bei Ephedrin, dessen ED<sub>50</sub> bei intracerebraler Applikation nur 1/3 bzw. 1/2 derjenigen von Pervitin und Veritol beträgt, scheinen diese Verhältnisse nicht so ausgeprägt zu sein. Die Wirkung von 7,5 mg/kg war nicht so intensiv, hielt aber bis zur 70. Minute an bei Maximalwerten um die 20. und 60. Minute. Ephedrin beeinflusst gegenüber Pervitin und Veritol die Schmerzwahrnehmung also schon in etwas niedrigerer Dosierung, seine Wirkung bei hohen Dosen ist aber weniger intensiv. Die analgetischen Effekte von Morphin weichen bei intracerebraler Applikation in bezug auf den Beginn und die Stärke der Analgesie nicht von den Sympathicomimetica ab. Das Maximum ist dagegen frühestens in der 40. Minute anzunehmen. Die Dauer seiner Wirkung reicht weiter als bei den Sympathicomimetica.

Von Interesse ist weiter ein Vergleich der analgetischen Kurvenverläufe von Pervitin, Veritol und Ephedrin nach intracerebraler und subcutaner Applikation. Dabei stellten wir fest, daß

mit Ausnahme des Pervitins bei intracerebraler Injektion wesentlich niedrigere Dosen erforderlich waren. Weiterhin treten die Effekte bei subcutaner Verabreichung später ein. Die ersten signifikanten Werte fanden sich hier erst nach 20 Minuten. Auch die Maximalwerte liegen zeitlich später und lassen sich erst zwischen der 30. und 80. Minute feststellen. Ebenso gibt es Unterschiede in Intensität und Wirkungsdauer. Subcutan verabreicht wirken die untersuchten Verbindungen trotz höherer Dosierung mit geringerer Stärke, dafür aber über längere Zeit. Die Schmerzschwellen waren bis zur 80. bzw. 100. Minute nach der Injektion signifikant erhöht.

Diese Ergebnisse scheinen uns dafür zu sprechen, daß die Angriffspunkte der von uns untersuchten Sympathicomimetica hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung vorrangig im Zentralnervensystem zu suchen sind.

#### 4. ED<sub>50</sub>

Um ein vergleichbares Maß der Wirkungsstärken der untersuchten Verbindungen zu gewinnen, haben wir schließlich für alle geprüften Substanzen die intracerebrale ED<sub>50</sub> bestimmt und diese Werte den Befunden bei subcutaner Applikation gegenübergestellt.

Von Morphin war zum Nachweis einer Schmerzschwellenerhöhung bei 50% der Tiere nur eine sehr niedrige Dosis von 0,013 mg/kg erforderlich. Die Effektivdosis von Adrenalin wurde mit 0,01 mg/kg ermittelt. Nach intracerebraler Injektion von Pervitin, Veritol und Ephedrin zeigten sich ebenfalls deutlich analgetische Effekte. Die nach der Methode von LITCHFIELD und WILCOXON gefundenen mittleren Effektivdosen betragen:

|          |                                                  |
|----------|--------------------------------------------------|
| Pervitin | 4,25 mg/kg (Vertrauensintervall 2,3 - 6,2 mg/kg) |
| Veritol  | 3,5 mg/kg (Vertrauensintervall 2,6 - 4,4 mg/kg)  |
| Ephedrin | 1,5 mg/kg (Vertrauensintervall 1,2 - 2,0 mg/kg). |

Die Größenordnung der Dosen für diese Sympathicomimetica war dabei etwa gleich und wesentlich größer als die von Morphin und Adrenalin.

Eine Erhöhung der Schmerzschwelle durch Sympatol war an

einem größeren Tiermaterial statistisch nicht zu sichern. Auch subletale Dosen waren unwirksam. Das bestätigt die schon von LEIMDORFER nach intracisternaler und von KIESSIG und ORZECOWSKI sowie WEIMER nach subcutaner Applikation erhobenen Befunde, bei denen diese Substanz ebenfalls keine analgetischen Wirkungen hervorgebracht hatte. Aus dieser Tatsache war bereits der Schluß gezogen worden, daß das sowohl mit  $\alpha$ - als auch mit  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren (AHLQUIST) zur Reaktion befähigte Sympathicomimeticum Sympatol möglicherweise an einem bei der Schmerzunterdrückung in Funktion tretenden analgetischen Receptor nicht anzugreifen vermag. Demzufolge müßte es sich bei letzterem um einen Receptor von abweichendem Typ handeln. Wenn dagegen bisher noch eine Reihe von Einwänden erhoben werden konnten, die die Unwirksamkeit des Sympatols aus einer besonders schlechten Penetration durch die Blut-Liquor-Schranke erklärten, so erfährt auf Grund der von uns erneut festgestellten Unwirksamkeit des Sympatols auch bei intracerebraler Applikation die Vorstellung eines besonderen analgetischen Receptortyps eine weitere Stütze. Da Sympatol nicht als Neurosympathicomimeticum wirksam ist, d.h. Adrenalin und Nor-Adrenalin nicht in Freiheit zu setzen vermag, ist es ihm nicht möglich, einen analgetischen Effekt auf diesem Wege hervorzubringen, wozu Neurosympathicomimetica wie Pervitin, Veritol und Ephedrin in der Lage sind.

Bei einem Vergleich der Wirkungen der untersuchten Substanzen nach intracerebraler und subcutaner Applikation ergeben sich weitere interessante Aufschlüsse (Tab.1).

Tab.1: Analgetische  $ED_{50}$  in mg/kg sowie Wirksamkeitsverhältnis von Morphin und Sympathicomimetica bei subcutaner (s.c.) und intracerebraler (i.c.) Applikation.

| Substanz  | $ED_{50}$ s.c.<br>in mg/kg | $ED_{50}$ i.c.<br>in mg/kg | $ED_{50}$ s.c./ $ED_{50}$ i.c. |
|-----------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Morphin   | 5,6                        | 0,013                      | 430,7                          |
| Adrenalin | 1,3                        | 0,01                       | 130,0                          |
| Pervitin  | 4,0                        | 4,25                       | 0,9                            |
| Veritol   | 78,0                       | 3,5                        | 22,3                           |
| Ephedrin  | 155,0                      | 1,5                        | 103,3                          |
| Sympatol  | -                          | -                          | -                              |

Morphin und Adrenalin nehmen bei Verabreichung ins Gehirn erheblich an Wirkungsstärke zu und erweisen sich als 430- bzw. 130fach stärker wirksam als subcutan. Dieser Zuwachs ist auffällig und scheint für eine behinderte Penetration von Morphin und Adrenalin ins Gehirn zu sprechen. Im Vergleich zu anderen Organen wurden in Gehirn und Liquor nur sehr geringe Mengen Morphin nach subcutaner und intravenöser Verabreichung festgestellt (WOODS; MELLET und WOODS). Untersuchungen von HUG weisen ebenfalls auf eine begrenzte Blut-Hirn-Gängigkeit des Morphins hin. MULE und WOODS fanden zum Zeitpunkt des maximalen Morphinspiegels in Plasma und Liquor nach subcutaner Applikation ein Hirn/Plasma-Konzentrationsverhältnis für Morphin von 0,18 - 0,45 je nach Hirnregion. Für Adrenalin bestehen noch ungünstigere Penetrationsbedingungen ins Gehirn. WEIL-MALHERBE und Mitarb. stellten unmittelbar nach intravenöser Gabe von  $H^3$ -Adrenalin ein Hirn/Plasma-Konzentrationsverhältnis desselben von nur 0,01 - 0,1 fest. Auch aus Befunden anderer Autoren geht hervor, daß Adrenalin die Blut-Hirn-Schranke kaum (LEIMDORFER; LEIMDORFER und Mitarb.; SCHAYER; AXELROD und Mitarb.) und wahrscheinlich nur in einigen Hirnabschnitten (WILSON und Mitarb.), vor allem im Hypothalamus (WEIL-MALHERBE und Mitarb.; ROTHBALLER) penetrieren kann.

Von den restlichen drei Sympathicomimetica ist Veritol intracerebral 22fach, Ephedrin 103fach stärker wirksam als subcutan. Die Effektivdosen von Pervitin nach intracerebraler und subcutaner Applikation unterscheiden sich kaum, was bei Voraussetzung eines gleichen Angriffspunktes mit den anderen Substanzen als Hinweis für eine bessere Passage der Blut-Hirn-Schranke dienen könnte.

Unter Berücksichtigung der mittleren tödlichen Dosen erscheinen bei subcutaner Verabreichung von Adrenalin und Sympathicomimetica die zur Erzeugung einer Analgesie erforderlichen Dosen sehr hoch. Sie betragen etwa  $1/3$  bis  $1/6$  der mittleren tödlichen Dosis. Bei Morphin ist der Abstand dagegen erheblich größer. Unter den Bedingungen einer intracerebralen Applikation nimmt die analgetische Wirkungsbreite bei Morphin und Ephedrin erheb-

lich zu. Für Adrenalin, Pervitin und Veritol bleiben die Werte jedoch unverändert (Tab.2).

Tab.2: Analgetische  $ED_{50}$  und  $LD_{50}$  in mg/kg sowie Wirkungsbreite von Morphin und Sympathicomimetica bei subcutaner (s.c.) und intracerebraler (i.c.) Applikation.

| Substanz  | $ED_{50}^{s.c.}$ | $LD_{50}^{s.c.}$ | $\frac{LD_{50}^{s.c.}}{ED_{50}^{s.c.}}$ | $ED_{50}^{i.c.}$ | $LD_{50}^{i.c.}$ | $\frac{LD_{50}^{i.c.}}{ED_{50}^{i.c.}}$ |
|-----------|------------------|------------------|-----------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------|
|           | in mg/kg         | in mg/kg         |                                         | in mg/kg         | in mg/kg         |                                         |
| Morphin   | 5,6              | 400,0            | 71,4                                    | 0,013            | 4,63             | 356,15                                  |
| Adrenalin | 1,3              | 3,8              | 2,92                                    | 0,01             | 0,021            | 2,1                                     |
| Pervitin  | 4,0              | 11,3             | 2,82                                    | 4,25             | 11,8             | 2,78                                    |
| Veritol   | 78,0             | 480,0            | 6,15                                    | 3,5              | 21,8             | 6,23                                    |
| Ephedrin  | 155,0            | 210,0            | 1,35                                    | 1,5              | 22,5             | 15,0                                    |
| Sympatol  | -                | 1350,0           | -                                       | -                | 66,0             | -                                       |

Überraschende Ergebnisse fanden wir bei Betrachtung der wechselseitigen Beziehungen der untersuchten Substanzen bei beiden Applikationsformen. So nehmen Morphin und Adrenalin beim Übergang von subcutaner zu intracerebraler Verabreichung nicht nur auffällig an Wirkungsstärke zu, sie scheinen auch weiterhin in etwa äquimolaren Gaben wirksam zu werden. Wird die analgetische Wirksamkeit ( $ED_{50}$  in mmol/kg) dieser beiden Verbindungen zugrunde gelegt und werden die entsprechenden Dosen der drei Sympathicomimetica darauf bezogen, so ergibt sich, daß der bereits bei subcutaner Verabreichung im Vergleich mit Morphin und Adrenalin schwächere analgetische Effekt der Adrenalinderivate beim Übergang zur intracerebralen Applikation noch weiter vermindert wird. Während die  $ED_{50}$ -Werte von Pervitin, Veritol und Ephedrin bei subcutaner Gabe das 1,2- bis 44,3fache der Morphin- oder das 3,6- bis 130fache der Adrenalindosis betragen, steigt der Unterschied bei intracerebraler Injektion auf das 184- bis 569fache der Morphin- bzw. 163- bis 503fache der Adrenalindosis an (Tab.3 und 4).

Tab.3: Analgetische  $ED_{50}$  in mmol/kg von Morphin und Sympathicomimetica sowie deren Wirksamkeitsverhältnis bezogen auf Morphin und Adrenalin bei subcutaner (s.c.) Applikation.

| Substanz  | $ED_{50}$ s.c.<br>in mmol/kg | bezogen auf<br>$ED_{50}$ Morphin | bezogen auf<br>$ED_{50}$ Adrenalin |
|-----------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Morphin   | $1,74 \cdot 10^{-2}$         | 1                                | 2,93                               |
| Adrenalin | $5,93 \cdot 10^{-3}$         | 0,3                              | 1                                  |
| Pervitin  | $2,16 \cdot 10^{-2}$         | 1,2                              | 3,64                               |
| Veritol   | $2,89 \cdot 10^{-1}$         | 16,6                             | 48,9                               |
| Ephedrin  | $7,71 \cdot 10^{-1}$         | 44,3                             | 130,0                              |
| Sympatol  | -                            | -                                | -                                  |

Tab.4: Analgetische  $ED_{50}$  in mmol/kg von Morphin und Sympathicomimetica sowie deren Wirksamkeitsverhältnis bezogen auf Morphin und Adrenalin bei intracerebraler (i.c.) Applikation.

| Substanz  | $ED_{50}$ i.c.<br>in mmol/kg | bezogen auf<br>$ED_{50}$ Morphin | bezogen auf<br>$ED_{50}$ Adrenalin |
|-----------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Morphin   | $4,04 \cdot 10^{-5}$         | 1                                | 0,88                               |
| Adrenalin | $4,57 \cdot 10^{-5}$         | 1,13                             | 1                                  |
| Pervitin  | $2,30 \cdot 10^{-2}$         | 569,3                            | 503,6                              |
| Veritol   | $1,34 \cdot 10^{-2}$         | 331,7                            | 293,2                              |
| Ephedrin  | $7,46 \cdot 10^{-3}$         | 184,2                            | 163,2                              |
| Sympatol  | -                            | -                                | -                                  |

Bei dieser Gegenüberstellung der Adrenalin derivative mit Morphin und Adrenalin ist die mit letzteren verglichene analgetische Wirksamkeitsverminderung von Pervitin, Veritol und Ephedrin um so auffälliger, als deren Applikation unmittelbar in das Gebiet der analgetischen Receptoren erfolgt und somit für sie die Hemmung des Übertritts ins Gehirn durch die Blut-Liquor-Schranke entfällt.

#### IV. B E S P R E C H U N G

Wie aus unseren Befunden hervorgeht, lassen sich die analgetischen Wirkungen von Adrenalin (WEBER; IVY und Mitarb.; LEIMDORFER und Mitarb.; LEIMDORFER und METZNER; SZERB und JAKOB; FELDBERG und SHERWOOD; POHLE und MENTZ) und einigen Adrenalinderivaten aus der Reihe der Neurosympathicomimetica (KIESSIG und ORZCHOWSKI; LEIMDORFER; WEIMER) und deren enge Beziehungen zu den schmerzlindernden Eigenschaften des Morphins auch bei intracerebraler Verabreichung nachweisen.

Aus Arbeiten von FUJITA und Mitarb. und anderen Autoren geht hervor, daß die Angriffspunkte der analgetischen Wirkung von Morphin an mehreren Stellen des Nervensystems lokalisiert sind. Bevorzugt sind dabei die Synapsen zwischen den sensorischen Neuronen und Interneuronen afferenter Schmerzbahnen sowie einige Zwischenneurone des Thalamus und des corticalen Systems der Großhirnrinde, der Hypothalamus und das thalamische Projektionssystem. Gehirn und Rückenmark bieten somit Angriffspunkte für Morphin und die sich in ihrem analgetischen Wirkungsmechanismus wahrscheinlich daran anlehrenden Sympathicomimetica. In bezug auf die vorliegenden Ergebnisse ergibt sich damit die eine Möglichkeit, daß Adrenalin und Morphin vorwiegend im Gehirn, die Adrenalin-derivate dagegen mehr im Gebiet des Rückenmarks angreifen, welches sie nach intracerebraler Injektion per diffusionem und via Liquor cerebrospinalis nur sehr langsam erreichen können. Das würde zwar die Wirkungsschwäche und den mit Morphin und Adrenalin verglichenen zusätzlichen Wirkungsabfall bei intracerebraler Applikation von Adrenalinderivaten erklären, setzt aber auf der anderen Seite von einander abweichende Rezeptoren voraus und widerspricht damit den von uns mit dem Parallelitätstest und den Kombinationsversuchen mit Lofan eingangs erhobenen Befunden.

Eine zweite Erklärungsmöglichkeit ergibt sich aus der Unwirksamkeit des Sympatols auch bei intracerebraler Injektion. Daher hatte die Forderung von WEIMER nach einem bei der Analge-

sie in Funktion tretenden besonderen adrenergen  $\gamma$ -Receptor eine weitere Stütze erfahren. Bei Voraussetzung einer direkten Wirkung aller applizierten Verbindungen ließe sich ihr Wirkungsunterschied mit einer verschiedenen großen Affinität zu diesem Receptor erklären. Morphin und Adrenalin müßten demzufolge sehr fest, die analgetisch wirksamen Sympathicomimetica dagegen schwächer gebunden werden. Für diese Annahme, die den Wirkungsunterschied zwischen Adrenalin und seinen Derivaten gut erklärte, würde bei Voraussetzung gleicher Blut-Liquor-Penetration unter anderem ein gleiches Wirksamkeitsverhältnis bei subcutaner und intracerebraler Verabreichung sprechen. Sie läßt sich jedoch mit dem von uns festgestellten zusätzlichen Wirkungsverlust bei Beziehung auf die Ausgangssubstanzen in keiner Weise erklären.

Am besten lassen sich unsere Ergebnisse mit der Annahme in Übereinstimmung bringen, daß nur Morphin und Adrenalin befähigt sind, analgetische Wirkungen an vorrangig im Gehirn lokalisierten Rezeptoren hervorzubringen. Die wirksamen Neurosympathicomimetica besitzen diese Eigenschaft nicht selbst, sondern vermögen nur über eine Freisetzung von Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin den Schmerz herabzusetzen. Dafür spricht ihre bereits bei subcutaner Applikation wesentlich schwächere Wirksamkeit als Morphin und Adrenalin und läßt sich auch mit ihrem im Vergleich mit Morphin und Adrenalin zusätzlichen Wirkungsabfall nach intracerebraler Injektion in Einklang bringen.

Im Gehirn ergeben sich für einen analgetischen Effekt der Adrenalinderivate außerordentlich ungünstige Voraussetzungen, denn endogenes Adrenalin fehlt hier. An sympathischen Aminen wurden im Gehirn neben Nor-Adrenalin nur Dopamin mit Sicherheit festgestellt. Das im Vergleich mit Adrenalin analgetisch schwächer wirksame Nor-Adrenalin (LEIMDORFER; FELDBERG und SHERWOOD) verteilt sich dabei nicht gleichmäßig und auch nicht im Verhältnis der Vaskularisation auf bestimmte Regionen des Gehirns. Die Substanz fand sich in höheren Konzentrationen nur im vorderen und mittleren Hypothalamus, in niedrigen Konzentrationen im Mesencephalon, am Boden des 4. Ventrikels, im Thalamus, Nucl. caudatus

und in der formatio reticularis (VOGT;SANO und Mitarb.;BERTLER). Unter diesen Bedingungen müssen verabreichte Neurosympathicomimetica, um analgetisch wirksam zu werden, von ihrer Applikationsstelle im Gehirn zunächst zu den Zentren der Nor-Adrenalin-speicherung diffundieren, von denen Nor-Adrenalin die Rezeptoren erreichen muß. Dazu ist bekannt, daß der Transport von Pharmaka im Gehirn durch das Fehlen von Lymphwegen im Vergleich mit dem peripheren Gewebe stark erschwert ist und für einige Stoffe noch die Hemmung des Übertritts in Blutkapillaren durch ein Schrankensystem hinzukommt. Angesichts dieser Erschwernisse, die der analgetischen Wirkung von Neurosympathicomimetica im Gehirn entgegenstehen, scheint es uns gut erklärlich, daß der festgestellte Wirkungsunterschied von Morphin und Adrenalin einerseits sowie den Adrenalin-derivaten andererseits im Gehirn besonders stark hervortritt.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

In vergleichenden Untersuchungen wurde die analgetische Wirksamkeit von Morphin, Adrenalin und einer Reihe von Adrenalin-derivaten (Pervitin, Veritol, Ephedrin, Sympatol) bei intracerebraler Applikation geprüft und mit den Befunden bei subcutaner Verabreichung verglichen.

Der schon bei subcutaner Gabe vermutete gleiche Wirkungsmechanismus der untersuchten Substanzen und die große Ähnlichkeit mit der Morphin-Analgesie erhielten eine weitere Stütze.

Die analgetische Wirkungslosigkeit des Sympatols wurde als Hinweis auf das Vorhandensein eines zusätzlichen adrenergen Receptors für die Analgesie gedeutet.

Der schwache analgetische Effekt der untersuchten Neurosympathicomimetica im Vergleich zu Adrenalin und Morphin wurde mit ihrer indirekten Wirkung über Freisetzung von Nor-Adrenalin erklärt.

Ein zusätzlicher Wirkungsabfall der Adrenalin-derivate in bezug auf Adrenalin und Morphin bei intracerebraler gegenüber der subcutanen Applikation ergab sich aus weiteren ungünstigen Voraussetzungen für die Entfaltung schmerzhemmender Eigenschaften von Neurosympathicomimetica.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHLQUIST, R.P.                      Pharmacol. Rev.  
11, 441 (1959)
2. AHLQUIST, R.P.                      J. Pharmacol. exp. Ther.  
LEVY, B.                                127, 146 (1959)
3. AXELROD, J.                          J. Pharmacol. exp. Ther.  
WEIL-MALHERBE, H.                    127, 251 (1959)  
TOMCHICK, R.
4. BERTLER, A.                          Acta physiol. scand.  
51, 97 (1961)  
Chem. Zbl.  
134, 14011 (1963)
5. FELDBERG, W.                        J. Physiol., London  
SHERWOOD, S.L.                        123, 148 (1954)
6. FLECKENSTEIN, A.                    Arch. exper. Path. Pharmak.  
STÖCKLE, D.                            224, 401 (1955)
7. FRIEBEL, H.                          Arch. exper. Path. Pharmak.  
REICHLE, C.                            229, 400 (1956)
8. FUJITA, S.                            Jap. J. Med. Sc. Biol.  
YASUHARA, M.                          2, 27 (1953)  
OGIU, K.
9. FUJITA, S.                            Jap. J. Med. Sc. Biol.  
YASUHARA, M.                          4, 41 (1954)  
YAMAMOTO, S.  
OGIU, K.

10. GOETZL, F.R. Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.  
BURRILL, D.Y. 17, 280 (1943)  
IVY, A.C.
11. GREWAL, R.S. Brit. J. Pharmacol.  
7, 433 (1952)
12. HALEY, T.J. Brit. J. Pharmacol.  
McCORMICK, W.C. 12, 12 (1957)
13. HUG, C.C. Biochem. Pharmacol.  
16, 345 (1967)
14. IVY, A.C. Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.  
GOETZL, F.R. 18, 298 (1944)  
HARRIS, S.C.  
BURRILL, D.
15. JANSSEN, P.A.J. J. Pharmacy Pharmacol.  
13, 513 (1961)
16. KIESSIG, H.J. Arch. exper. Path. Pharmacol.  
ORZECOWSKI, G. 197, 391 (1941)
17. LEIMDORFER, A. J. Pharmacol. exp. Ther.  
98, 62 (1950)
18. LEIMDORFER, A. Amer. J. Physiol.  
METZNER, W.R.T. 157, 116 (1949)
19. LEIMDORFER, A. Amer. J. Physiol.  
ARANA, A.R. 150, 588 (1947)  
HACK, M.H.









Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr.K.Pohle  
bin ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, ihm und  
Herrn Professor Dr.E.Habermann für viele Hinweise und die  
Durchsicht dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Ich versichere an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbst verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

## Lebenslauf

Am 31.3.1939 wurde ich, Helmut Remling, als Sohn des Verwaltungsangestellten Max Remling und seiner Ehefrau Magda, geb. Bernitt, in Breslau geboren.

1941 fiel mein Vater an der Ostfront. Nach Kriegsende wurden wir 1946 nach Blankenburg/Harz umgesiedelt. Hier besuchte ich seit 1953 nach abgeschlossener Grundschulbildung die Oberschule und legte 1957 das Abitur ab. Es folgte 1 Jahr Produktionsarbeit, das damals Voraussetzung für das folgende Hochschulstudium war.

1958 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/S. zum Studium der Humanmedizin immatrikuliert und bestand hier nach 12 Semestern 1964 das medizinische Staatsexamen mit "gut".

1965 erhielt ich nach einjähriger Pflichtassistentenz am Kreis-krankenhaus Köthen/Anh. die Vollapprobation und begann im November 1965 an der Universitäts-Hautklinik Halle/S. meine Facharztausbildung zum Dermatologen. Bedingt durch verschiedene Umstände unterbrach ich im November 1967 diese Ausbildung und war seitdem beim Medizinischen Dienst des Verkehrswesens in Rostock als Schiffsarzt tätig.

Im Mai 1968 heiratete ich die Krankengymnastin Hannelore Gollnitz.

Im Rahmen meiner damaligen schiffsärztlichen Tätigkeit "verlegte" ich im Juni 1968 illegal meinen Wohnsitz aus Mitteldeutschland in die BRD und setzte seit August 1968 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Universitäts-Hautklinik Giessen meine Facharztausbildung fort.





Foto-Druck  
*Chemoprint* OHG.  
Gießen